ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CEPROTIN 500 UI/5 ml, poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Protéine C humaine[6] .....500 UI[7] par flacon de poudre

Après reconstitution avec les 5 ml d'eau stérile pour préparations injectables, le produit contient approximativement 100 UI/ml de protéine C humaine.

L'activité (UI) est déterminée par une méthode avec substrat chromogénique par rapport au Standard International (86/622) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Pour les excipients, cf 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

CEPROTIN est indiqué dans les purpura fulminans et les nécroses cutanées induites par la coumarine chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C.
De plus, CEPROTIN est indiqué pour la prophylaxie à court terme chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C lorsque l'une ou plusieurs des conditions suivantes sont présentes :

- Lors d'opération chirurgicale ou de traitement invasif imminent
- A l'instauration d'un traitement par la coumarine
- Lorsque le traitement par la coumarine est insuffisant
- Lorsque .le traitement par la coumarine est impossible.

Dans la mesure où le rapport bénéfice/risque n'a été évalué que pour le déficit congénital sévère en protéine C, l'utilisation de ce médicament doit être réservée à cette indication.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par CEPROTIN doit être instauré sous la responsabilité d'un médecin expert des traitements substitutifs par des facteurs ou des inhibiteurs de la coagulation et lorsque le contrôle de l'activité de la protéine C est réalisable.

Posologie

La posologie doit être adaptée en fonction des résultats des dosages pour chaque patient.

Une activité en protéine C de 100 % doit être atteinte initialement puis l'activité doit se maintenir au-dessus de 25 % durant tout le traitement.

[6] provenant de plasma humain purifié par des anticorps monoclonaux de souris
[7] 1 Unité internationale (UI) de protéine C correspond à l'activité amidolytique de la protéine C mesurée dans 1 ml de plasma normal.

Une dose initiale de 60 à 80 UI/kg est conseillée pour déterminer la récupération et la demi-vie. Il est recommandé de mesurer l'activité en protéine C par la méthode chromogénique pour déterminer la concentration plasmatique en protéine C du patient avant et pendant le traitement par CEPROTIN.

La posologie doit être basée sur les résultats du dosage de l'activité en protéine C. Dans le cas d'une thrombose aiguë, ce dosage doit être réalisé toutes les six heures jusqu'à ce que le taux se soit stabilisé, puis deux fois par jour et toujours immédiatement avant la injection suivante. Il faut garder en mémoire que la demi-vie de la protéine C peut être fortement diminuée dans certains états pathologiques telles qu'une thrombose aiguë avec purpura fulminans et nécrose cutanée.

Les patients traités durant la phase aiguë de leur maladie peuvent montrer une augmentation plus faible de l'activité de la protéine C. La grande variation des réponses individuelles nécessite que les effets de CEPROTIN sur les paramètres de la coagulation soient vérifiés régulièrement.

Il n'y a aucune expérience du traitement de patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique ; il est par conséquent recommandé de surveiller plus attentivement ces patients.

Si le patient est mis sous traitement par des anticoagulants oraux en prophylaxie permanente, le traitement substitutif par la protéine C ne doit être arrêté que lorsqu'une anticoagulation stable est obtenue (voir paragraphe 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

En outre, lors de l'initiation du traitement par des anticoagulant oraux, il est recommandé de commencer par une dose faible et de l'ajuster progressivement, plutôt que d'utiliser une dose de charge standard.

Chez les patients recevant une administration prophylactique de protéine C, des taux plus élevés peuvent être nécessaires dans les cas de risque élevé de thromboses (tels qu'infection, traumatisme ou intervention chirurgicale).

Chez les patients avec un déficit congénital sévère en protéine C combiné à une résistance à la protéine C activée, les données cliniques permettant d'établir le rapport bénéfice/risque sont limitées.

Mode d'administration

CEPROTIN est administré par injection intraveineuse après reconstitution de la poudre pour solution injectable avec l'eau stérile pour préparations injectables.

CEPROTIN doit être administré avec un débit de injection maximal de 2 ml par minute, sauf chez les enfants pesant moins de 10 kg, pour qui le débit de injection ne doit pas dépasser 0,2 ml/kg/min.

Comme avec tout produit protéique intraveineux, des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles. Dans le cas où des symptômes allergiques de nature aiguë et menaçant la vie pourraient survenir, l'administration doit être faite à proximité d'un appareil d'assistance respiratoire.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à l'un des composants, aux protéines de souris ou à l'héparine, sauf lors du traitement de complications thrombotiques mettant en jeu le pronostic vital.

4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Précautions

Le risque de réactions d'hypersensibilité de type allergique ne pouvant être exclu, les patients doivent être informés des signes précoces de réactions d'hypersensibilité: urticaire, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie. Si ces symptômes

surviennent, les patients doivent en informer leur médecin. Il est conseillé d'interrompre immédiatement l'utilisation de ce produit.
En cas de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc doit être instauré.

Mises en garde

Lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, l'apparition de maladies infectieuses dues à la transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclue. Ceci s'applique également aux agents pathogènes de nature inconnue à ce jour. Le risque de transmission est cependant réduit par les mesures suivantes :

- la sélection des donneurs par un entretien médical et les tests de dépistage sur les dons de sang pour détecter les trois principaux virus pathogènes, VIH, VHC, VHB ;
- la recherche du matériel génomique du VHC sur les pools de plasma;
- des procédures d'élimination/inactivation sont incluses dans le procédé de production, procédures validées à l'aide de virus modèles et considérées efficaces contre le VIH, le VHC, le VHA et le VHB

Les procédures d'inactivation peuvent avoir une efficacité limitée vis à vis du parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être grave chez les femmes enceintes (infection fœtale) et chez les sujets immunodéprimés ou présentant une augmentation de la production de globules rouges (par ex. anémie hémolytique).

Les patients recevant régulièrement des médicaments dérivés du sang ou de plasma humain doivent être vaccinés de façon appropriée (contre l'hépatite A e l'hépatite B).

La quantité de sodium dans la dose maximale quotidienne pouvant dépasser 200 mg, cela doit être pris en compte par les patients suivant un régime appauvri en sodium.

CEPROTIN peut contenir des traces d'héparine. Des réactions allergiques induites par l'héparine éventuellement associées à une diminution rapide du nombre de thrombocytes peuvent être observées (thrombopénie induite à l'héparine, TIH). Chez les patients atteints de TIH, des complications telles que thrombose veineuse et artérielle, coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), purpura, pétéchies et saignements intestinaux (méléna), peuvent apparaître. Si une TIH est suspectée, le nombre de thrombocytes doit être déterminé immédiatement et, si nécessaire, le traitement avec CEPROTIN doit être interrompu. L'identification de la TIH est compliquée par le fait que ces symptômes peuvent déjà être présents dans la phase aiguë chez les patients atteints de déficit congénital en protéine C. Les patients atteints de TIH devraient éviter, par la suite, d'utiliser des médicaments contenant de l'héparine.

Au cours d'un essai clinique, plusieurs épisodes de saignement ont été observés. L'utilisation concomitante d'un médicament anticoagulant (tel que l'héparine) peut être responsable de ces épisodes de saignement. Cependant, il ne peut pas être complètement exclu que l'administration de CEPROTIN n'ait pas contribué à ces épisodes de saignement.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'est connue à ce jour.

Chez les patients commençant un traitement par d'anticoagulants oraux de la classe des antagonistes de la vitamine K (warfarine par ex.), un état d'hypercoagulabilité transitoire peut apparaître avant que l'effet anticoagulant recherché soit apparent. Cet effet transitoire peut s'expliquer par le fait que la protéine C, elle-même protéine plasmatique vitamine K-dépendante, a une demie-vie plus courte que la plupart des protéines vitamine K-dépendantes (II, IX et X). Par conséquent, dans la phase initiale du traitement, l'activité de la protéine C est plus rapidement diminuée que celle des facteurs de coagulation. C'est pourquoi, si le patient est mis sous anticoagulants oraux, le traitement substitutif par la protéine C doit être poursuivi jusqu'à stabilisation de l'anticoagulation. Bien que des nécroses cutanées induites par la warfarine peuvent apparaître chez tout patient lors de l'instauration d'un

traitement par anticoagulants oraux, les sujets atteints de déficit congénital en protéine C sont plus particulièrement à risque (voir paragraphe 4.2 Posologie et mode d'administration).

4.6. Grossesse et allaitement

Bien que CEPROTIN ait été utilisé de façon sûre dans le traitement de femmes enceintes atteintes d'un déficit en protéine C, son innocuité chez la femme enceinte n'a pas été établie au cours d'essais cliniques contrôlés. Aucune information sur l'excrétion de protéine C dans le lait n'est disponible. De ce fait, le rapport bénéfice/risque de CEPROTIN chez les femmes au cours de la grossesse et de l'allaitement doit être évalué pour la mère et l'enfant. CEPROTIN ne doit être utilisé qu'en cas d'absolue nécessité.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire et utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

4.8. Effets indésirables

Seules des données préliminaires sont disponibles. Aucune étude de tolérance prospective n'a été réalisée.
L'apparition de réactions allergiques ou d'hypersensibilité (telles que oedème de Quincke, brûlures et démangeaisons au point d'injection, frissons, rougeurs, érythème, urticaire généralisée, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements, respiration sifflante) a été peu fréquemment observée.
Au cours des essais cliniques réalisés, deux effets indésirables allergiques modérés sont apparus.
Il a également été rapporté au cours du traitement des cas de fièvre, d'arythmie, de saignements et de thrombose.

Si la préparation est utilisée chez les patients atteints d'un déficit congénital sévère en protéine C, des anticorps, inhibiteurs de la protéine C peuvent se développer.

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage suite à l'administration de CEPROTIN n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Autres Antithrombotiques; Code ATC: B01AX

La protéine C est une glycoprotéine anticoagulante vitamine K-dépendante qui est synthétisée dans le foie. Elle est convertie par le complexe thrombine/thrombomoduline sur la surface endothéliale en protéine C activée (PCA). La PCA est une sérine-protéase présentant des effets anticoagulants particulièrement puissants en présence de son cofacteur protéique S. La PCA exerce son effet par l'inactivation des formes activées des facteurs V et VIII aboutissant à une diminution de la formation de thrombine. Il a été également montré que la PCA avait une activité profibrinolytique.
L'administration intraveineuse de CEPROTIN entraîne une augmentation immédiate mais temporaire du taux plasmatique de protéine C. Le traitement substitutif par la protéine C chez les patients atteints d'un déficit en protéine C permet le contrôle ou - s'il s'agit d'un traitement prophylactique - la prévention des complications thrombotiques chez ces patients.

Les études d'efficacité ont inclus douze traitements de prophylaxie à court terme avant opération chirurgicale ou traitement invasif et 7 traitements de prophylaxie à long terme.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Des études pharmacocinétiques réalisées sur 12 patients présentant un déficit en protéine C homozygotes ou doubles hétérozygotes ont montré que les demi-vies individuelles variaient de 4,4 à 15,9 heures dans un modèle compartimental, et de 5,6 à 27,7 dans un modèle non compartimental. L'activité plasmatique de la protéine C était mesurée par dosage chomogénique. La récupération individuelle in vivo variait de 20,4 à 83,2%. Les patients différaient significativement en âge, poids corporel et volume plasmatique.

Chez les patients atteints de thrombose aiguë, l'augmentation du taux plasmatique de protéine C et sa demi-vie peuvent être considérablement réduites.

5.3. Données de sécurité précliniques

La protéine C contenue dans CEPROTIN est un constituant normal du plasma humain et agit comme la protéine C endogène. De ce fait, on a considéré que des études expérimentales sur l'effet cancérigène ou mutagène - en particulier chez les espèces hétérologues - n'étaient pas nécessaires.
Une étude de toxicité aiguë a montré que même des doses égales à plusieurs fois la dose recommandée (10 fois) chez l'homme par kilogramme de poids corporel n'engendrent pas d'effets toxiques chez les rongeurs.

Le test d'AMES réalisé prouve que Ceprotin n'a pas de potentiel mutagène.

Des études de toxicité répétées n'ont pas été réalisées. En effet, il a démontré lors d'expériences précédentes avec des facteurs de coagulation, qu'elles étaient de valeur limitée. L 'administration de protéine C exogène résultera immanquablement au développement d'anticorps.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Poudre
Albumine humaine
Chlorure de sodium
Citrate de sodium.$2H_20$

Solvant
Eau stérile pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, CEPROTIN ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

Le produit dans son conditionnement de vente, est stable 2 ans quand il est conservé au réfrigérateur (2 et 8°C).
La solution reonstituée doit être utilisée immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver entre +2°C et +8°C. Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenance du récipient

Poudre de CEPROTIN en flacon (verre neutre hydrolytique type I) muni d'un bouchon en caoutchouc (chlorobutyle) et solvant en flacon (verre neutre hydrolytique type I) muni d'un bouchon en caoutchouc (bromobutyle) avec une aiguille de transfert et une aiguille-filtre

6.6. Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

- Reconstituer la poudre pour solution injectable de CEPROTIN avec le solvant fourni (eau stérile pour préparations injectables) en utilisant l'aiguille de transfert stérile.
- Agiter doucement par rotations le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre.
- Après reconstitution, la solution est prélevée à l'aide de l'aiguille filtre stérile dans une seringue stérile à usage unique. Une aiguille filtre neuve doit être utilisée pour prélever chaque flacon de CEPROTIN reconstitué.
- Eliminer la solution en cas de présence des particules en suspension.

La solution doit être utilisée par voie intraveineuse immédiatement après reconstitution.

Toute solution non utilisée, tout flacon vide ainsi que toute aiguille et seringue utilisées doivent être eliminés de manière appropriée.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BAXTER AG
Industriestrasse 67
A-1220 Vienna Austria

8. NUMERO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CEPROTIN 1000 UI/10 ml, poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Protéine C humaine[8] .....1000 UI[9] par flacon de poudre

Après reconstitution avec les 10 ml d'eau stérile pour préparations injectables, le produit contient approximativement 100 UI/ml de protéine C humaine.

L'activité (UI) est déterminée par une méthode avec substrat chromogénique par rapport au Standard International (86/622) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Pour les excipients, cf 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

CEPROTIN est indiqué dans les purpura fulminans et les nécroses cutanées induites par la coumarine chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C.
De plus, CEPROTIN est indiqué pour la prophylaxie à court terme chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C lorsque l'une ou plusieurs des conditions suivantes sont présentes :

- Lors d'opération chirurgicale ou de traitement invasif imminent
- A l'instauration d'un traitement par la coumarine
- Lorsque le traitement par la coumarine est insuffisant
- Lorsque le traitement par la coumarine est impossible.

Dans la mesure où le rapport bénéfice/risque n'a été évalué que pour le déficit congénital sévère en protéine C, l'utilisation de ce médicament doit être réservée à cette indication.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par CEPROTIN doit être instauré sous la responsabilité d'un médecin expert des traitements substitutifs par des facteurs ou des inhibiteurs de la coagulation et lorsque le contrôle de l'activité de la protéine C est réalisable.

Posologie

La posologie doit être adaptée en fonction des résultats des dosages pour chaque patient.

Une activité en protéine C de 100 % doit être atteinte initialement puis l'activité doit se maintenir au-dessus de 25 % durant tout le traitement.

[8] provenant de plasma humain purifié par des anticorps monoclonaux de souris
[9] 1 Unité internationale (UI) de protéine C correspond à l'activité amidolytique de la protéine C mesurée dans 1 ml de plasma normal.

Une dose initiale de 60 à 80 UI/kg est conseillée pour déterminer la récupération et la demi-vie. Il est recommandé de mesurer l'activité en protéine C par la méthode chromogénique pour déterminer la concentration plasmatique en protéine C du patient avant et pendant le traitement par CEPROTIN.

La posologie doit être basée sur les résultats du dosage de l'activité en protéine C. Dans le cas d'une thrombose aiguë, ce dosage doit être réalisé toutes les six heures jusqu'à ce que le taux se soit stabilisé, puis deux fois par jour et toujours immédiatement avant l'injection suivante. Il faut garder en mémoire que la demi-vie de la protéine C peut être fortement diminuée dans certains états pathologiques telles qu'une thrombose aiguë avec purpura fulminans et nécrose cutanée.

Les patients traités durant la phase aiguë de leur maladie peuvent montrer une augmentation plus faible de l'activité de la protéine C. La grande variation des réponses individuelles nécessite que les effets de CEPROTIN sur les paramètres de la coagulation soient vérifiés régulièrement.

Il n'y a aucune expérience du traitement de patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique ; il est par conséquent recommandé de surveiller plus attentivement ces patients.

Si le patient est mis sous traitement par des anticoagulants oraux en prophylaxie permanente, le traitement substitutif par la protéine C ne doit être arrêté que lorsqu'une anticoagulation stable est obtenue (voir paragraphe 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). En outre, lors de l'initiation du traitement par des anticoagulants oraux, il est recommandé de commencer par une dose faible et de l'ajuster progressivement, plutôt que d'utiliser une dose de charge standard.

Chez les patients recevant une administration prophylactique de protéine C, des taux plus élevés peuvent être nécessaires dans les cas de risque élevé de thromboses (tels qu'infection, traumatisme ou intervention chirurgicale).

Chez les patients avec un déficit congénital sévère en protéine C combiné à une résistance à la protéine C activée, les données cliniques permettant d'établir le rapport bénéfice/risque sont limitées.

Mode d'administration

CEPROTIN est administré par injection intraveineuse après reconstitution de la poudre pour solution injectable avec l'eau stérile pour préparations injectables.

CEPROTIN doit être administré avec un débit de injection maximal de 2 ml par minute, sauf chez les enfants pesant moins de 10 kg, pour qui le débit de injection ne doit pas dépasser 0,2 ml/kg/min.

Comme avec tout produit protéique intraveineux, des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles. Dans le cas où des symptômes allergiques de nature aiguë et menaçant la vie pourraient survenir, l'administration doit être faite à proximité d'un appareil d'assistance respiratoire.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à l'un des composants, aux protéines de souris ou à l'héparine, sauf lors du traitement de complications thrombotiques mettant en jeu le pronostic vital.

4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Précautions

Le risque de réactions d'hypersensibilité de type allergique ne pouvant être exclu, les patients doivent être informés des signes précoces de réactions d'hypersensibilité: urticaire, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie. Si ces symptômes surviennent, les patients doivent en informer leur médecin. Il est conseillé d'interrompre immédiatement l'utilisation de ce produit.

En cas de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc doit être instauré.

Mises en garde

Lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, l'apparition de maladies infectieuses dues à la transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclue. Ceci s'applique également aux agents pathogènes de nature inconnue à ce jour. Le risque de transmission est cependant réduit par les mesures suivantes :

- la sélection des donneurs par un entretien médical et les tests de dépistage sur les dons de sang pour détecter les trois principaux virus pathogènes, VIH, VHC, VHB ;
- la recherche du matériel génomique du VHC sur les pools de plasma ;
- des procédures d'élimination/inactivation sont incluses dans le procédé de production, procédures validées à l'aide de virus modèles et considérées efficaces contre le VIH, VHC, VHA et VHB.

Les procédures d'inactivation peuvent avoir une efficacité limitée vis à vis du parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être grave chez les femmes enceintes (infection fœtale) et chez les sujets immunodéprimés ou présentant une augmentation de la production de globules rouges (par ex. anémie hémolytique).

Les patients recevant régulièrement des médicaments dérivés du sang ou de plasma humain doivent être vaccinés de façon appropriée (contre l'hépatite A e l'hépatite B).

La quantité de sodium dans la dose maximale quotidienne pouvant dépasser 200 mg, cela doit être prise en compte par les patients suivant un régime appauvri en sodium.

CEPROTIN peut contenir des traces d'héparine. Des réactions allergiques induites par l'héparine éventuellement associées à une diminution rapide du nombre de thrombocytes peuvent être observées (thrombopénie induite à l'héparine, TIH). Chez les patients atteints de TIH, des complications telles que thrombose veineuse et artérielle, coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), purpura, pétéchies et saignements intestinaux (méléna) peuvent apparaître. Si une TIH est suspectée, le nombre de thrombocytes doit être déterminé immédiatement et, si nécessaire, le traitement avec CEPROTIN doit être interrompu. L'identification de la TIH est compliquée par le fait que ces symptômes peuvent déjà être présents dans la phase aiguë chez les patients atteints de déficit congénital en protéine C. Les patients atteints de TIH devraient éviter, par la suite, d'utiliser des médicaments contenant de l'héparine.

Au cours d'un essai clinique, plusieurs épisodes de saignement ont été observés. L'utilisation concomitante d'un médicament anticoagulant (tel que l'héparine) peut être responsable de ces épisodes de saignement. Cependant, il ne peut pas être complètement exclu que l'administration de CEPROTIN n'ait pas contribué à ces épisodes de saignement.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'est connue à ce jour.

Chez les patients commençant un traitement par d'anticoagulants oraux de la classe des antagonistes de la vitamine K (warfarine par ex.), un état d'hypercoagulabilité transitoire peut apparaître avant que l'effet anticoagulant recherché soit apparent. Cet effet passager peut s'expliquer par le fait que la protéine C, elle-même protéine plasmatique vitamine K-dépendante, a une demie-vie plus courte que la plupart des protéines vitamine K-dépendantes (II, IX et X). Par conséquent, dans la phase initiale du traitement, l'activité de la protéine C est plus rapidement diminuée que celle des facteurs de coagulation. C'est pourquoi, si le patient est mis sous anticoagulants oraux, le traitement substitutif par la protéine C doit être poursuivi jusqu'à stabilisation de l'anticoagulation. Bien que des nécroses cutanées induites par la warfarine peuvent apparaître chez tout patient lors de l'instauration d'un traitement par anticoagulants oraux, les sujets atteints de déficit congénital en protéine C sont plus particulièrement à risuqe (voir paragraphe 4.2 Posologie e mode d'administration).

4.6. Grossesse et allaitement

Bien que CEPROTIN ait été utilisé de façon sûre dans le traitement de femmes enceintes atteintes d'un déficit en protéine C, son innocuité chez la femme enceinte n'a pas été établie au cours d'essais cliniques contrôlés. Aucune information sur l'excrétion de protéine C dans le lait n'est disponible. De ce fait, le rapport bénéfice/risque de CEPROTIN chez les femmes au cours de la grossesse et de l'allaitement doit être évalué pour la mère et l'enfant. CEPROTIN ne doit être utilisé qu'en cas d'absolue nécessité.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire et utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

4.8. Effets indésirables

Seules des données préliminaires sont disponibles. Aucune étude de tolérance prospective n'a été réalisée.
L'apparition de réactions allergiques ou d'hypersensibilité (telles que oedème de Quincke, brûlures et démangeaisons au point d'injection, frissons, rougeurs, érythème, urticaire généralisé, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements, respiration sifflante) a été peu fréquemment observée.
Au cours des essais cliniques réalisés, deux effets indésirables allergiques modérés sont apparus.

Il a également été rapporté au cours du traitement des cas de fièvre, d'arythmie, de saignements et de thrombose.

Si la préparation est utilisée chez les patients atteints d'un déficit congénital sévère en protéine C, des anticorps, inhibiteurs de la protéine C peuvent se développer.

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage suite à l'administration de CEPROTIN n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Autres Antithrombotiques; Code ATC: B01AX

La protéine C est une glycoprotéine anticoagulante vitamine K-dépendante qui est synthétisée dans le foie. Elle est convertie par le complexe thrombine/thrombomoduline sur la surface endothéliale en protéine C activée (PCA). La PCA est une sérine-protéase présentant des effets anticoagulants particulièrement puissants en présence de son cofacteur protéique S. La PCA exerce son effet par l'inactivation des formes activées des facteurs V et VIII aboutissant à une diminution de la formation de thrombine. Il a été également montré que la PCA avait une activité profibrinolytique.
L'administration intraveineuse de CEPROTIN entraîne une augmentation immédiate mais temporaire du taux plasmatique de protéine C. Le traitement substitutif par la protéine C chez les patients atteints d'un déficit en protéine C permet le contrôle ou - s'il s'agit d'un traitement prophylactique - la prévention des complications thrombotiques chez ces patients.

Les études d'efficacité ont inclus douze traitements de prophylaxie à court terme avant opération chirurgicale ou traitement invasif et 7 traitements de prophylaxie à long terme.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Des études pharmacocinétiques réalisées sur 12 patients présentant un déficit en protéine C homozygotes ou doubles hétérozygotes ont montré que les demi-vies individuelles variaient de 4,4 à 15,9 heures dans un modèle compartimental, et de 5,6 à 27,7 dans un modèle non compartimental. L'activité plasmatique de la protéine C était mesurée par dosage chomogénique. La récupération individuelle in vivo variait de 20,4 à 83,2%. Les patients différaient significativement en âge, poids corporel et volume plasmatique.
Chez les patients atteints de thrombose aiguë, l'augmentation du taux plasmatique de protéine C et sa demi-vie peuvent être considérablement réduites.

5.3. Données de sécurité précliniques

La protéine C contenue dans CEPROTIN est un constituant normal du plasma humain et agit comme la protéine C endogène. De ce fait, on a considéré que des études expérimentales sur l'effet cancérigène ou mutagène - en particulier chez les espèces hétérologues - n'étaient pas nécessaires.
Une étude de toxicité aiguë a montré que même des doses égales à plusieurs fois la dose recommandée (10 fois) chez l'homme par kilogramme de poids corporel n'engendrent pas d'effets toxiques chez les rongeurs.

Le test d'AMES réalisé prouve que CEPROTIN n'a pas de potentiel mutagène.

Des études de toxicité répétées n'ont pas été réalisées. En effet, il a démontré lors d'expériences précédentes avec des facteurs de coagulation qu'elles étaient de valeur limitée. L'administration de protéine C exogène résultera immanquablement au développement d'anticorps.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Poudre
Albumine humaine
Chlorure de sodium
Citrate de sodium.$2H_20$

Solvant
Eau stérile pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, CEPROTIN ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

Le produit dans son conditionnement de vente, est stable 2 ans quand il est conservé au réfrigérateur (2 et 8°C).
La solution réconstituée doit être utilisée immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver entre +2°C et +8°C. Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenance du récipient

Poudre de CEPROTIN en flacon (verre sodique e calcique traité en surface type II) muni d'un bouchon en caoutchouc (chlorobutyle) et solvant en flacon (verre neutre hydrolytique type I) muni d'un bouchon en caoutchouc (bromobutyle) avec une aiguille de transfert et une aiguille-filtre

6.6. Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

- Reconstituer la poudre pour solution injectable de CEPROTIN avec le solvant fourni (eau stérile pour préparations injectables) en utilisant l'aiguille de transfert stérile.
- Agiter doucement par rotations le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre.
- Après reconstitution, la solution est prélevée à l'aide de l'aiguille filtre stérile dans une seringue stérile à usage unique. Une aiguille filtre neuve doit être utilisée pour prélever chaque flacon de CEPROTIN reconstitué.
- Eliminer la solution en cas de présence des particules en suspension.

La solution doit être utilisée par voie intraveineuse immédiatement après reconstitution.

Toute solution non utilisée, tout flacon vide ainsi que toute aiguille et seringue utilisées doivent être eliminés de manière appropriée.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BAXTER AG
Industriestrasse 67
A-1220 Vienne Autriche

8. NUMERO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

ANNEXE II

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS ET FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE

B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

C. OBLIGATIONS SPÉCIFIQUES À REMPLIR PAR LE TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

A. TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS ET FABRICANTS DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE

Nom et adresse du fabricant du principe actif d'origine biologique

Baxter AG
Industriestraße 131
A-1220 Vienne
Autriche

Baxter AG
Benatzkygasse 2-6
A-1220 Vienne
Autriche

Autorisation de fabrication délivrée le 11 janvier 2001 par le Bundesministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales, Autriche.

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Baxter AG
Smolagasse 11
A-1220 Vienne
Autriche

Autorisation de fabrication délivrée le 11 janvier 2001 par le Bundesministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales, Autriche.

B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte.

- **AUTRES CONDITIONS**

Libération officielle des lots : conformément à l'article 4 de la directive du Conseil 89/381/CEE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire public ou un laboratoire désigné à cet effet.

C. OBLIGATIONS SPÉCIFIQUES À REMPLIR PAR LE TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme le programme d'études selon le calendrier indiqué, les résultats obtenus serviront de base pour la réévaluation annuelle du rapport bénéfice/risque.

Aspects cliniques

1. **Baxter s'engage à effectuer une étude clinique prospective chez les patient souffrant d'une déficience congénitale en protéine C. Il s'agit d'une étude en phase I/II destinée à évaluer :**

- **les propriétés pharmacocinétiques de CEPROTIN**
  - **sa sécurité et son efficacité**
- **dans le traitement d'épisodes aigus de purpura fulminans et/ou de nécrose de la peau provoquée par la coumarine**
- **dans la prévention d'épisodes aigus de purpura fulminans et/ou de complications thrombotiques dans des situations de haut risque.**

Ceci inclut la détermination du dosage avec évaluation des marqueurs d'activation de coagulation tels que les D-dimers et le complexe thrombine-antithrombine. Une posologie distincte (3 doses) sera déterminée dans le cas des patients asymptomatiques et symptomatiques.

Il est estimé que l'étude débutera au quatrième trimestre 2001 et durera environ 2 ans. Baxter s'engage à fournir des rapports intérimaires annuels.

Baxter fera une demande de conseil scientifique avant la fin de mai 2001.

2. La société s'engage à faire un suivi aussi complet que possible de toutes les étapes du traitement et à soumettre au CPMP les rapports correspondants. L'accent portera tout particulièrement sur l'usage prophylactique chez les patients homozygotes et hétérozygotes doubles, en particulier les nouveaux nés. La société s'engage à inclure les chiffres des ventes dans les rapports de sécurité périodiques actualisés.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CEPROTIN 500 UI/5 ml[10]
Poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 100 UI de protéine C humaine par ml après reconstitution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Albumine humaine, chlorure de sodium et citrate de sodium·$2H_20$

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Contenu:
Poudre et solvant pour solution injectable
Une aiguille de transfert et une aiguille filtre

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation
Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenirs hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

La quantité de sodium dans la dose maximale quotidienne pouvant dépasser 200 mg de sodium en tenir compte chez les patients suivant un régime appauvri en sel, strict.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

[10] 1 UI (Unité internationale) de Protéine C correspond à l'activité amidolytique de la protéine C mesurée dans 1 ml de plasma humain.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température comprise entre +2° C et +8° C (au réfrigérateur). A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Baxter AG
A-1220 Vienne, Autriche

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/0/00/000/000

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

CEPROTIN 500 UI/5 ml[11]
Poudre et solvant pour solution injectable

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation
Voie intraveineuse

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMÉRO DE LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Après reconstitution, un flacon contient 100 UI de protéine C humaine par ml.

6. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Baxter AG
A-1220 Vienne, Autriche

[11] 1 UI (Unité internationale) de Protéine C correspond à l'activité amidolytique de la protéine C mesurée dans 1 ml de plasma humain.

EAU POUR PREPARATIONS INJECTABLES

5 ml Eau stérile pour préparations injectables

DATE DE PEREMPTION

EXP {mois/année}

NUMERO DE LOT

Lot N°

FABRICANT

Baxter AG
A-1220 Vienne, Autriche

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CEPROTIN 1000 UI/10 ml[12]
Poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 100 UI de protéine C humaine par ml après reconstitution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Albumine humaine, chlorure de sodium et citrate de sodium $\cdot 2H_20$

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Contenu:
Poudre et solvant pour solution injectable
Une aiguille de transfert et une aiguille filtre

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation
Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée e de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

La quantité de sodium dans la dose maximale quotidienne pouvant dépasser 200 mg de sodium en tenir compte chez les patients suivant un régime appauvri en sel, strict..

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

[12] 1 UI (Unité internationale) de Protéine C correspond à l'activité amidolytique de la protéine C mesurée dans 1 ml de plasma humain.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température comprise entre +2° C et +8° C (au réfrigérateur). A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Baxter AG
A-1220 Vienne, Autriche

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/0/00/000/000

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

CEPROTIN 1000 UI/10 ml[13]
Poudre et solvant pour solution injectable

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation
Voie intraveineuse

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMÉRO DE LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Après reconstitution, un flacon contient 100 UI de protéine C humaine par ml.

6. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Baxter AG
A-1220 Vienne, Autriche

[13] 1 UI (Unité internationale) de Protéine C correspond à l'activité amidolytique de la protéine C mesurée dans 1 ml de plasma humain.

EAU POUR PREPARATIONS INJECTABLES

10 ml Eau stérile pour préparations injectables

DATE DE PEREMPTION

EXP {mois/année}

NUMERO DE LOT

Lot N°

FABRICANT

Baxter AG
A-1220 Vienne, Autriche

B. NOTICE

NOTICE

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.
- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit . Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif .

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que CEPROTIN et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser CEPROTIN
3. Comment utiliser CEPROTIN
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver CEPROTIN
6. Informations supplémentaires

Dénomination du médicament
CEPROTIN 500 UI/5 ml[14]
Poudre et solvant pour solution injectable.

Liste complète des substances actives et des excipients
Poudre :
La substance active est la protéine C humaine sous forme de poudre (500 UI par flacon). Les autres composants sont l'albumine humaine, le chlorure de sodium et le citrate trisodique $2H_2O$.

Solvant :
Eau stérile pour préparations injectables.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

BAXTER AG
Industriestrasse 67
A-1220 Vienne Autriche

1. QU'EST-CE QUE CEPROTIN ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

Forme pharmaceutique et contenu; classe pharmacothérapeutique
CEPROTIN 500 UI est présenté sous forme d'une poudre et d'un solvant pour solution injectable. La poudre et le solvant sont fournis en flacon unitaire en verre avec des bouchons en caoutchouc. Chaque coffret contient également une aiguille de transfert et une aguille filtre.

CEPROTIN appartient à la classe pharmacothérapeutique appelée antithrombotiques. Ces médicaments sont utilisés pour la prévention et/ou le traitement des thromboses intravasculaires.

Indications thérapeutiques
CEPROTIN est utilisé dans le purpura fulminans et dans les nécroses cutanées induites par les coumarines chez les patients atteints de déficits congénitaux sévères en protéine C.

De plus, CEPROTIN est indiqué dans la prophylaxie à court terme chez les patients atteints de déficit congenital sévère en protéine C lorsqu'une ou plusieurs des conditions suivantes sont présentes :
- Lors d'opération chirurgicale ou de traitement invasif imminent,

[14] 1 UI (Unité Internationale) de protéine C correspond à l'activité amidolytique de la protéine C mesurée dans 1 ml de plasma normal.

- A l'instauration d'un traitement par la coumarine,
- Lorsque le traitement par la coumarine est insuffisant,
- Lorsque le traitement par la coumarine est impossible.

2. INFORMATIONS NÉCESSAIRES AVANT D'UTILISER CEPROTIN

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament
Contre-indications
Ne pas utiliser CEPROTIN,

- si vous êtes allergique à l'un des ses composants, aux protéines de souris ou à l'héparine.

Cependant, dans le cas de complications thrombotiques menaçant votre vie, votre médecin pourra décider de poursuivre le traitement avec CEPROTIN.

Précautions d'emploi; mises en garde spéciales
Prendre des précautions particulières avec CEPROTIN,

- Si des symptômes d'allergie apparaissent. Les symptômes d'allergie comprennent démangeaisons, urticaire, difficulté respiratoire, hypotension arterielle, oppression thoracique et choc. Si de tels symptômes surviennent au cours de l'administration de CEPROTIN, arrêter l'injection. De tels symptômes peuvent être le signe d'une réaction allergique à l'un des constituants de la préparation, aux protéines de souris ou à l'héparine. La préparation peut contenir des traces d'héparine et/ou de protéines de souris à cause du procédé de fabrication. En cas de réaction allergique, votre médecin décidera du traitement le plus approprié.

Mises en garde

Lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, l'apparition de maladies infectieuses dues à la transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclue. Ceci s'applique également aux agents pathogènes de nature inconnue à ce jour.

Ce risque est cependant réduit par :

- de stricts contrôles effectués lors de la sélection des dons par un entretien médical avec les donneurs et la réalisation de tests de dépistage de trois virus pathogènes majeurs : VIH, virus de l'hépatite C, virus de l'hépatite B ;
- la recherche du matériel génomique du virus de l'hépatite C sur les pools de plasma ;
- **le procédé de fabrication qui inclut des étapes d'élimination et/ou d'inactivation validées à l'aide de virus modèles et considérées comme efficace vis à vis du VIH, du virus de l'hépatite C, du virus de l'hépatite A e du virus de l'hépatite B.**

L'efficacité de l'élimination et/ou de l'inactivation virale reste cependant limitée vis-à-vis du parvovirus B19. Une infection par le parvovirus B19 peut avoir des conséquences graves chez les femmes enceintes (infection fœtale), les sujets immunodéprimés ou présentant une production augmentée de globules rouges (anémie hémolytique).

Il est recommandé que les patients recevant des médicaments dérivés du sang ou de plasma humain soient vaccinés de façon appropriée contre l'hépatite A et l'hépatite B.

Interactions avec les aliments et les boissons
Utilisation de CEPROTIN avec la nourriture et la boisson:

La quantité en sodium pouvant dépasser 200 mg dans la dose maximale quotidienne: en tenir compte chez les personnes suivant un régime pauvre en sel, strict.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Prévenez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Votre médecin décidera si CEPROTIN peut être utilisé au cours de la grossesse et de l'allaitement.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines
Conduite de véhicule et utilisation de machine:

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'est connu.

Interactions avec d'autres médicaments
Informations importantes sur certains des constituants de CEPROTIN:
Prise d'autres médicaments:

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'est connue actuellement.
Cependant, veuillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

Si vous recevez un traitement par des anticoagulants oraux, le traitement par CEPROTIN doit continuer jusqu'à ce que l'effet anticoagulant soit stable.

3. COMMENT UTILISER CEPROTIN

Instructions pour un bon usage
L'administration de CEPROTIN se fera sous la responsabilité d'un médecin expérimenté dans les traitements substitutifs par des facteurs de coagulation ou des inhibiteurs de la coagulation et lorsque le contrôle de l'activité de la protéine C est réalisable.

Posologie
La posologie, la fréquence d'administration et la durée du traitement dépendent de la gravité de votre maladie. Votre médecin adaptera votre posologie, en se basant sur votre condition clinique et sur les résultats du dosage plasmatique de la protéine C. La posologie sera adaptée en fonction de l'efficacité clinique et des résultats biologiques.

Une activité en protéine C de 100 % doit être atteinte initialement puis l'activité doit se maintenir au-dessus de 25 % durant tout le traitement. Une dose initiale de 60 à 80 UI/ kg vous sera administrée. Votre médecin réalisera plusieurs prises de sang afin de déterminer combien de temps la protéine C reste dans votre corps.
Il est conseillé avant et pendant le traitement avec CEPROTIN de mesurer l'activité plasmatique de la protéine C par la méthode chromogénique.

La posologie doit être basée sur les résultats du dosage de l'activité en protéine C. Dans le cas d'une thrombose aiguë, ce dosage doit être réalisé toutes les 6 heures jusqu'à ce que le taux se soit stabilisé, puis deux fois par jour et toujours immédiatement avant l'injection suivante. Il faut garder en mémoire que la demi-vie de la protéine C peut être fortement diminuée dans certains états pathologiques tels qu'une thrombose aiguë avec purpura fulminans et nécrose cutanée.

Prévenez votre médecin en cas d'insuffisance hépatique ou rénale afin qu'il puisse adapter la posologie si nécessaire.

Si vous recevez un traitement par des anticoagulants oraux de façon permanente, votre traitement substitutif par la protéine C ne doit être arrêté que lorsqu'une anticoagulation stable est obtenue (voir " Informations importantes sur certains des constituants de CEPROTIN ").

Si vous êtes traité en prophylaxie par la protéine C, des taux plus élevés peuvent être nécessaires dans les cas de risques importants de thromboses (tels qu'infection, traumatisme ou intervention chirurgicale).

Si vous présentez une résistance à la protéine C activée, ce qui est un facteur de risque thromboembolique présent chez environ 5 % de la population en Europe, votre médecin peut devoir adapter votre traitement en conséquence.

Mode et/ou voie(s) d'administration
CEPROTIN vous sera administré par injection intraveineuse après reconstitution de la poudre pour solution injectable avec l'eau stérile pour préparations injectables.

- Reconstituer la poudre de CEPROTIN pour solution injectable avec le solvant fourni (eau stérile pour préparations injectables) en utilisant l'aiguille de transfert stérile.
- Agiter doucement le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre.
- Après reconstitution, la solution est prélevée à l'aide de l'aiguille filtre stérile, dans une seringue stérile à usage unique. Une aiguille filtre neuve doit être utilisée pour prélever chaque flacon de CEPROTIN reconstitué.
- Eliminer la solution en cas de présence de particules en suspension.
- La solution doit être utilisée par voie intraveineuse immédiatement après reconstitution.

Toute solution non utilisée, tout flacon vide et toute aiguille et toute seringue utilisées doivent être éliminés de manière appropriée.

CEPROTIN doit être administré avec un débit d'injection maximal de 2 ml par minute. Chez les enfants pesant moins de 10 kg, le débit d'injection ne doit pas dépasser 0,2 ml/kg/min.

Fréquence d'administration et durée du traitement
La fréquence d'administration et la durée du traitement dépendent de la sévérité de votre déficit en protéine C, des résultats de vos dosages plasmatiques de la protéine C ainsi que du site et de l'importance de la thrombose.

Dans le cas d'une thrombose aiguë, CEPROTIN doit être administré toutes les 6 heures. Si le risque de formation de thrombus diminue, la fréquence d'administration peut être réduite.

Symptômes et instructions en cas de surdosage
Si vous utilisez plus de CEPROTIN que vous n'auriez dû:

A ce jour, aucun cas de surdosage après une administration de CEPROTIN n'a été rapporté.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses
Si vous oubliez de prendre CEPROTIN:

Non applicable.

Risque de syndrome de sevrage
Effets de l'arrêt du traitement par CEPROTIN:

Non applicable.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Description des effets indésirables
Comme tous les médicaments, CEPROTIN est susceptible d'avoir des effets indésiderables.

L'apparition de réactions allergiques (telles que brûlures et démangeaisons au point d'injection, frissons, rougeurs, érythème, urticaire, difficulté respiratoire, nausées, maux de tête, léthargie, hypotension artérielle et oppression thoracique) a été peu fréquemment observée.

Au cours des essais cliniques réalisés avec CEPROTIN, il est apparu deux effets secondaires allergiques modérés.

Ont également été rapporté des cas de fièvre, de rythme cardiaque irrégulier, de saignements et de thrombose au cours du traitement. Cependant, aucun lien de causalité avec le traitement par CEPROTIN n'a pu être établi.

Si la préparation est utilisée chez les patients atteints d'un déficit congénital sévère en protéine C, des anticorps, inhibiteurs de la protéine C peuvent se développer et diminuer l'efficacité de la préparation. Cependant, ceci n'a pas été observé lors des études cliniques à ce jour.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin.

5. COMMENT CONSERVER CEPROTIN ?

Conditions de conservation et date de péremption

A conserver entre +2°C et +8°C. Ne pas congeler. A conserver dans le conditionnement d'origine à l'abri de la lumière.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser CEPROTIN après la date de péremption figurant sur l'étiquette.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Belgique/België/Belgien
Baxter S.A.
Boulevard de La Plaine 5/Pleinlaan 5
B-1050 Bruxelles/Brussel
Tel: +32-2-650-1711

Danmark
Baxter A/S
Gydevang 43
DK-3450 Allerød
Tlf.: +45-48-16 64 00

Deutschland
Baxter Deutschland GmbH
Hyland Immuno Division
Im Breitspiel 13
D-69126 Heidelberg
Tel.: +49-6221-397204

Luxembourg/Luxemburg
Baxter S.A.
Boulevard de La Plaine 5/Pleinlaan 5
B-1050 Bruxelles/Brussel
Tél: +32-2-650-1711

Nederland
Baxter B.V.
Kobaltweg 49
NL-3542 CE Utrecht
Tel.: +31-30-2488911

Norge
Baxter AS
Gjerdrumsvei 11
N-0486 Oslo
Tlf.: +47-22 58 48 00

Ελλάδα
Baxter Hellas ΕΠΕ
Εθνάρχου Μακαρίου 34
Ηλιούπολη
GR-16341 Αθήνα
Τηλ. : 30-10-9987000

España
Baxter S.L.
Gremis, 7
E-46014 Valencia
Tel.: +34-96-3860800

France
Baxter S.A.
6, Avenue Louis-Pasteur BP 56
F-78311 Maurepas Cedex
Tél.: +33-1-3461-5050

Ireland
Baxter Healthcare Ltd
Unit 7 Deansgrange Industrial Estate
Blackrock, Dublin
Tel.: +353-1-2065500

Ísland
Austurbakki hf.,
Köllunarklettsvegi 2
IS-104 Reykjavík
Tel: + 354-563-4000

Italia
Baxter S.p.A.
V. le Tiziano
I-00196 Roma
Tel.: +39-06 32491-1

Cette notice a été approuvée le

Österreich
Baxter Vertriebs GmbH
Landstraßer Hauptstraße 99 – Top 2A
A-1031 Wien
Tel.: +43-1-71120-0

Portugal
Baxter Médico Farmacêutica Lda
Urbanização Industrial Cabrafiga
Estrada Nacional 249/4 Lote 3
P-2735 Rio de Mouro
Tel.: +351 21-915 81 80

Suomi/Finland
Baxter Oy
Pakkalankuja 6
FIN-01510 Vantaa
Puh/Tlf.: +358-9-862-1111

Sverige
Baxter Medical AB
Isafjordsgatan 30B
S-164 94 Kista
Tlf.: +46-8-632 64 00

United Kingdom
Baxter Healthcare Ltd
Caxton Way, Thetford
UK - Norfolk IP24 3SE
Tel.: +44 1842 76 7234

NOTICE

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.
- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit . Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif .

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que CEPROTIN et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser CEPROTIN
3. Comment utiliser CEPROTIN
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver CEPROTIN
6. Informations supplémentaires

Dénomination du médicament
CEPROTIN 1000 UI/10 ml[15]
Poudre et solvant pour solution injectable.

Liste complète des substances actives et des excipients
Poudre :
La substance active est la protéine C humaine sous forme de poudre (1000 UI par flacon). Les autres composants sont l'albumine humaine, le chlorure de sodium et le citrate trisodique $2H_2O$.

Solvant :
Eau stérile pour préparations injectables.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent
Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

BAXTER AG
Industriestrasse 67
A-1220 Vienne Autriche

1. QU'EST-CE QUE CEPROTIN ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

Forme pharmaceutique et contenu; classe pharmacothérapeutique
CEPROTIN 1000 UI est présenté sous forme d'une poudre et d'un solvant pour solution injectable. La poudre et le solvant sont fournis en flacon unitaire en verre avec des bouchons en caoutchouc. Chaque coffret contient également une aiguille de transfert et une aguille filtre.

CEPROTIN appartient à la classe pharmacothérapeutique appelée antithrombotiques. Ces médicaments sont utilisés pour la prévention et/ou le traitement des thromboses intravasculaires.

Indications thérapeutiques
CEPROTIN est utilisé dans le purpura fulminans et dans les nécroses cutanées induites par les coumarines chez les patients atteints de déficits congénitaux sévères en protéine C.

[15] 1 UI (Unité Internationale) de protéine C correspond à l'activité amidolytique de la protéine C mesurée dans 1 ml de plasma normal.

De plus, CEPROTIN est indiqué dans la prophylaxie à court terme chez les patients atteints de déficit congenital sévère en protéine C lorsqu'une ou plusieurs des conditions suivantes sont présentes :

- Lors d'opération chirurgicale ou de traitement invasif imminent,
- A l'instauration en cours d'un traitement par la coumarine,
- Lorsque le traitement par la coumarine est insuffisant,
- Lorsque le traitement par la coumarine est impossible.

2. INFORMATIONS NÉCESSAIRES AVANT D'UTILISER CEPROTIN

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament
Contre-indications
Ne pas utiliser CEPROTIN,

- si vous êtes allergique à l'un des ses composants, aux protéines de souris ou à l'héparine.

Cependant, dans le cas de complications thrombotiques menaçant votre vie, votre médecin pourra décider de poursuivre le traitement avec CEPROTIN.

Précautions d'emploi; mises en garde spéciales
Prendre des précautions particulières avec CEPROTIN,

- Si des symptômes d'allergie apparaissent. Les symptômes d'allergie comprennent démangeaisons, urticaire, difficulté respiratoire, hypotension, oppression thoracique et choc. Si de tels symptômes surviennent au cours de l'administration de CEPROTIN, arrêter l'injection. De tels symptômes peuvent être le signe d'une réaction allergique à l'un des constituants de la préparation, aux protéines de souris ou à l'héparine. La préparation peut contenir des traces d'héparine et/ou de protéines de souris à cause du procédé de fabrication. En cas de réaction allergique, votre médecin décidera du traitement le plus approprié.

Mises en garde

Lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, l'apparition de maladies infectieuses dues à la transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclue. Ceci s'applique également aux agents pathogènes de nature inconnue à ce jour.

Ce risque est cependant limité par :

- de stricts contrôles effectués lors de la sélection des dons par un entretien médical avec les donneurs et la réalisation de tests de dépistage de trois virus pathogènes majeurs : VIH, VHC, VHB ;
- tests de détection génomique du virus de l'hépatite C sur les pools de plasmas ;
- **le procédé de fabrication qui inclut des étapes d'élimination et/ou d'inactivation validées à l'aide de virus modèles et considérées comme efficace vis à vis du VIH, VHC, VHA et VHB.**

L'efficacité de l'élimination et/ou de l'inactivation virale reste cependant limitée vis-à-vis du parvovirus B19. Une infection par le parvovirus B19 peut avoir des conséquences graves chez les femmes enceintes (infection fœtale), les sujets immunodéprimés ou présentant une production augmentée de globules rouges (anémie hémolytique).

Il est recommandé que les patients recevant des médicaments dérivés du sang ou de plasma humain soient vaccinés de façon appropriée contre l'hépatite A et l'hépatite B.

Interactions avec les aliments et les boissons
Utilisation de CEPROTIN avec la nourriture et la boisson:

La quantité en sodium pouvant dépasser 200 mg dans la dose maximale quotidienne: en tenir compte chez les personnes suivant un régime pauvre en sel, strict.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Prévenez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Votre médecin décidera si CEPROTIN peut être utilisé au cours de la grossesse et de l'allaitement.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines
Conduite de véhicule et utilisation de machine:

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'est connu.

Interactions avec d'autres médicaments
Informations importantes sur certains des constituants de CEPROTIN:
Prise d'autres médicaments:

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'est connue actuellement.
Cependant, veuillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

Si vous recevez un traitement par des anticoagulants oraux, le traitement par CEPROTIN doit continuer jusqu'à ce que l'effet anticoagulant soit stable.

3. COMMENT UTILISER CEPROTIN

Instructions pour un bon usage
L'administration de CEPROTIN se fera sous la responsabilité d'un médecin expérimenté dans les traitements substitutifs par des facteurs de coagulation ou des inhibiteurs de la coagulation et lorsque le contrôle de l'activité de la protéine C est réalisable.

Posologie
La posologie, la fréquence d'administration et la durée du traitement dépendent de la gravité de votre maladie. Votre médecin adaptera votre posologie, en se basant sur votre condition clinique et sur les résultats du dosage plasmatique de la protéine C. La posologie sera adaptée en fonction de l'efficacité clinique et des résultats biologiques.

Une activité en protéine C de 100 % doit être atteinte initialement puis l'activité doit se maintenir au-dessus de 25 % durant tout le traitement. Une dose initiale de 60 à 80 UI/ kg vous sera administrée. Votre médecin réalisera plusieurs prises de sang afin de déterminer combien de temps la protéine C reste dans votre corps.
Il est conseillé avant et pendant le traitement avec CEPROTIN de mesurer l'activité plasmatique de la protéine C par la méthode chromogénique.

La posologie doit être basée sur les résultats du dosage de l'activité en protéine C. Dans le cas d'une thrombose aiguë, ce dosage doit être réalisé toutes les 6 heures jusqu'à ce que le taux se soit stabilisé, puis deux fois par jour et toujours immédiatement avant l'injection suivante. Il faut garder en mémoire que la demi-vie de la protéine C peut être fortement diminuée dans certains états pathologiques tels qu'une thrombose aiguë avec purpura fulminans et nécrose cutanée.

Prévenez votre médecin en cas d'insuffisance hépatique ou rénale afin qu'il puisse adapter la posologie si nécessaire.

Si vous recevez un traitement par des anticoagulants oraux de façon permanente, votre traitement substitutif par la protéine C ne doit être arrêté que lorsqu'une anticoagulation stable est obtenue (voir " Informations importantes sur certains des constituants de CEPROTIN ").

Si vous êtes traité en prophylaxie par la protéine C, des taux plus élevés peuvent être nécessaires dans les cas de risques importants de thromboses (tels qu'infection, traumatisme ou intervention chirurgicale).

Si vous présentez une résistance à la protéine C activée, ce qui est un facteur de risque thromboembolique présent chez environ 5 % de la population en Europe, votre médecin peut devoir adapter votre traitement en conséquence.

Mode et/ou voie(s) d'administration
CEPROTIN vous sera administré par injection intraveineuse après reconstitution de la poudre pour solution injectable avec l'eau stérile pour préparations injectables.

- Reconstituer la poudre de CEPROTIN pour solution injectable avec le solvant fourni (eau stérile pour préparations injectables) en utilisant l'aiguille de transfert stérile.
- Agiter doucement le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre.
- Après reconstitution, la solution est prélevée à l'aide de l'aiguille filtre stérile, dans une seringue stérile à usage unique. Une aiguille filtre neuve doit être utilisée pour prélever chaque flacon de CEPROTIN reconstitué.
- Eliminer la solution en cas de présence de particules en suspension.
- La solution doit être utilisée par voie intraveineuse immédiatement après reconstitution.

Toute solution non utilisée, tout flacon vide et toute aiguille et toute seringue utilisées doivent être éliminés de manière appropriée.

CEPROTIN doit être administré avec un débit d'injection maximal de 2 ml par minute. Chez les enfants pesant moins de 10 kg, le débit d'injection ne doit pas dépasser 0,2 ml/kg/min.

Fréquence d'administration et durée du traitement
La fréquence d'administration et la durée du traitement dépendent de la sévérité de votre déficit en protéine C, des résultats de vos dosages plasmatiques de la protéine C ainsi que du site et de l'importance de la thrombose.

Dans le cas d'une thrombose aiguë, CEPROTIN doit être administré toutes les 6 heures. Si le risque de formation de thrombus diminue, la fréquence d'administration peut être réduite.

Symptômes et instructions en cas de surdosage
Si vous utilisez plus de CEPROTIN que vous n'auriez dû:

A ce jour, aucun cas de surdosage après une administration de CEPROTIN n'a été rapporté.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses
Si vous oubliez de prendre CEPROTIN:

Non applicable.

Risque de syndrome de sevrage
Effets de l'arrêt du traitement par CEPROTIN:

Non applicable.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Description des effets indésirables
Comme tous les médicaments, CEPROTIN est susceptible d'avoir des effets indésiderables.

L'apparition de réactions allergiques (telles que brûlures et démangeaisons au point d'injection, frissons, rougeurs, érythème, urticaire, difficulté respiratoire, nausées, maux de tête, léthargie, hypotension artérielle et oppression thoracique) a été peu fréquemment observée.

Au cours des essais cliniques réalisés avec CEPROTIN, il est apparu deux effets secondaires allergiques modérés.

Ont également été rapporté des cas de fièvre, de rythme cardiaque irrégulier, de saignements et de thrombose au cours du traitement. Cependant, aucun lien de causalité avec le traitement par CEPROTIN n'a pu être établi.

Si la préparation est utilisée chez les patients atteints d'un déficit congénital sévère en protéine C, des anticorps, inhibiteurs de la protéine C peuvent se développer et diminuer l'efficacité de la préparation. Cependant, ceci n'a pas été observé lors des études cliniques à ce jour.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin.

5. COMMENT CONSERVER CEPROTIN ?

Conditions de conservation et date de péremption
A conserver entre +2°C et +8°C. Ne pas congeler. A conserver dans le conditionnement d'origine à l'abri de la lumière.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser CEPROTIN après la date de péremption figurant sur l'étiquette.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Belgique/België/Belgien
Baxter S.A.
Boulevard de La Plaine 5/Pleinlaan 5
B-1050 Bruxelles/Brussel
Tel: +32-2-650-1711

Luxembourg/Luxemburg
Baxter S.A.
Boulevard de La Plaine 5/Pleinlaan 5
B-1050 Bruxelles/Brussel
Tél: +32-2-650-1711

Danmark
Baxter A/S
Gydevang 43
DK-3450 Allerød
Tlf.: +45-48-16 64 00

Deutschland
Baxter Deutschland GmbH
Hyland Immuno Division
Im Breitspiel 13
D-69126 Heidelberg
Tel.: +49-6221-397204

Ελλάδα
Baxter Hellas ΕΠΕ
Εθνάρχου Μακαρίου 34
Ηλιούπολη
GR-16341 Αθήνα
Τηλ. : 30-10-9987000

España
Baxter S.L.
Gremis, 7
E-46014 Valencia
Tel.: +34-96-3860800

France
Baxter S.A.
6, Avenue Louis-Pasteur BP 56
F-78311 Maurepas Cedex
Tél.: +33-1-3461-5050

Ireland
Baxter Healthcare Ltd
Unit 7 Deansgrange Industrial Estate
Blackrock, Dublin
Tel.: +353-1-2065500

Ísland
Austurbakki hf.,
Köllunarklettsvegi 2
IS-104 Reykjavík
Tel: + 354-563-4000

Italia
Baxter S.p.A.
V. le Tiziano
I-00196 Roma
Tel.: +39-06 32491-1

Cette notice a été approuvée le

Nederland
Baxter B.V.
Kobaltweg 49
NL-3542 CE Utrecht
Tel.: +31-30-2488911

Norge
Baxter AS
Gjerdrumsvei 11
N-0486 Oslo
Tlf.: +47-22 58 48 00

Österreich
Baxter Vertriebs GmbH
Landstraßer Hauptstraße 99 – Top 2A
A-1031 Wien
Tel.: +43-1-71120-0

Portugal
Baxter Médico Farmacêutica Lda
Urbanização Industrial Cabrafiga
Estrada Nacional 249/4 Lote 3
P-2735 Rio de Mouro
Tel.: +351 21-915 81 80

Suomi/Finland
Baxter Oy
Pakkalankuja 6
FIN-01510 Vantaa
Puh/Tlf.: +358-9-862-1111

Sverige
Baxter Medical AB
Isafjordsgatan 30B
S-164 94 Kista
Tlf.: +46-8-632 64 00

United Kingdom
Baxter Healthcare Ltd
Caxton Way, Thetford
UK - Norfolk IP24 3SE
Tel.: +44 1842 76 7234